Medical Library

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Greifswald

Zur Wirkung des Cholins auf die Geburtswehen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität Greifswald

vorgelegt von

Else Bornhofen

aus ~~Düren (Rhld.)~~

Greifswald

Buchdruckerei Hans Adler Inh.: E. Panzig & Co.

1930

Eingereicht im Februar 1930.
Dekan: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Pels Leusden
Referent: Prof. Dr. Wrede
Korreferent: Prof. Dr. Steinhausen

Vorkommen des Cholins. Cholin wurde zum ersten Male von Strecker bei der Aufarbeitung von Galle isoliert[1]). In der Folge erwies es sich als ein in pflanzlichen und tierischen Produkten allgemein vorkommender Körper. Wie nachher gezeigt werden wird, ist Cholin pharmakologisch durchaus nicht indifferent. Deshalb ist die Beobachtung von Bedeutung, daß es sich in vielen unserer Nahrungsmittel in erheblicher Menge findet und daß es in den einzelnen Teilen des tierischen Organismus mehr oder weniger reichlich vorkommt. Als Beispiel mögen folgende Untersuchungsergebnisse angeführt werden. Der Cholingehalt beträgt bei:

Pfifferlingen 0,01 %[2]) (ungetrocknet),

Gerste, Weizen und Hafer ca. 0,045 %, Linsen 0,09 %[3]),

Organen vom Rind durchschnittlich 0,012—0,03 %[4]) (ungetrocknet),

Fischrogen 0,07 %[5]) (getrocknet).

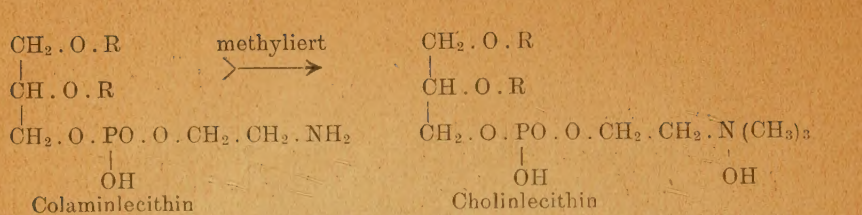
Für die folgende Betrachtung ist es nicht ohne Interesse, daß Extract. belladonnae, von dessen Wirkung auf Organe mit glatter Muskulatur ja oft Gebrauch gemacht wird, sehr reich an Cholin ist (Gehalt ca. 1 %)[6]).

Entstehung des Cholins im Organismus. Ein Teil des im Organismus gefundenen Cholins entsteht zweifellos beim Zerfall der Phosphatide, namentlich bei dem des Lecithins, das nach folgendem Schema zusammengesetzt ist:

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot O \cdot R \ (R = \text{Fettsäurerest}) \\ | \\ CH \cdot O \cdot R \\ | \\ CH_2 \cdot O \cdot PO \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_3 \\ \qquad\quad | \qquad\qquad\quad | \\ \qquad\quad OH \qquad\qquad OH \end{array}$$

Es bildet sich bei diesem Zerfall Fettsäure, Phosphorsäure, Glycerin und Cholin, $OH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N\,(OH)\,(CH_3)_3$. Auch aus dem *Colamin*lecithin soll in vivo und auch in vitro Cholin entstehen können, entsprechend einer von Trier[7]) aufgestellten Hypothese, die durch folgende Formel wiedergegeben wird:

1) Strecker, Liebigs Ann. d. Chem. *123*, 353, 1862; *148*, 77, 1868.
2) Polstorff, Wallach-Festschrift 579—583, 1909.
3) Stanek, Ztschr. f. physiol. Chem. *48*, 334, 1906.
4) Kinoshita, Pflügers Archiv *132*, 607, 1910.
5) Yoshimura, Ztschr. f. physiol. Chem. *86*, 174, 1913.
6) Kunz, Archiv d. Pharm. *223*, 701, 1885.
7) Trier, Ztschr. f. physiol. Chem. *80*, 409—411, 1912.



Colaminlecithin — Cholinlecithin

Aus Colaminlecithin bildet sich dann wieder, wie oben geschildert, freies Cholin. — Die hydrolytische Spaltung der Phosphatide erfolgt durch die Einwirkung autolytischer und bakterieller Fermente, z. B. durch die im Magen- und Pankreassaft vorkommenden Lipasen, auch durch die Fermente des Darmtraktus, wobei sich übrigens das Cholin und die Fettsäuren rascher aus dem Molekülverband loslösen sollen als die Phosphorsäure[8]). Bakterien, speziell die des Darmes, haben eine stark hydrolytische Wirkung auf die Lecithine. Die Entstehung des Cholins aus Phosphatiden im Organismus und auch im überlebenden und bakteriell infizierten Organteil muß also stets bei Cholinbestimmungen berücksichtigt werden, ebenso wie auch die leichte Spaltbarkeit der Phosphatide durch rein chemische Agentien, wie Säuren und Basen.

Daß ein Teil des im Tier- oder Pflanzenorganismus vorkommenden Cholins sich aus den Phosphatiden bildet, ist namentlich durch Beobachtungen an Pflanzen festgestellt worden. Stanek, Schulze und andere Forscher bewiesen, daß sich bei der Keimung von Pflanzen der Lecithingehalt verringerte, während der Cholingehalt zunahm[9]). Ein anderer Teil des Cholins dürfte aber auch mit der Nahrung aufgenommen werden, die ja erhebliche Mengen enthält. — Wie nun das Cholin in die einzelnen Organe kommt, ist nicht geklärt. Vermutlich entsteht ein Teil an Ort und Stelle, ein anderer Teil dürfte wohl mit dem Blut- und Säftestrom zugeführt werden. Zwar läßt sich in normalem Blut kein Cholin nachweisen[10]). Man muß wohl annehmen, daß zwar Cholin in ihm vorhanden ist, aber in so kleiner Menge, daß die üblichen Analysenmethoden versagen. Diese kleinen Mengen werden aus dem Blut fortwährend durch die Organe „abgefangen".

Abbau des Cholins. Ein Teil des Körpercholins wird zweifellos durch Oxydation abgebaut. Bekannt ist die leichte Abspaltung von Trimethylamin aus dem Cholin. Nebenbei entsteht wahrscheinlich Glykol $CH_2OH . CH_2OH$, das zu Synthesen verbraucht, als Oxalsäure COOH . COOH ausgeschieden, oder völlig verbrannt wird[11]). Das Trimethylamin kann unter Umständen in den Harn gelangen oder durch

8) Guggenheim, Die biogenen Amine, S. 60, 1920 (Springer-Berlin).

9) Stanek, Ztschr. f. physiol. Chem. *48*, 334, 1906; Schulze und Pfenniger, Ztschr. f. physiol. Chem. *71*, 174, 1911.

10) O. v. Fürth, Lehrb. d. phys. und path. Chem. I, 113, 1928.

11) Guggenheim, Die biogenen Amine, S. 74, 1920.

weitere Oxydation und Entmethylierung in Harnstoff und Ameisensäure verwandelt werden. So fanden Hößlin[12]) und Franchini[13]) nach oraler und subkutaner Verabreichung von Cholin bei Kaninchen eine erhebliche Zunahme der Ameisensäure im Harn. — Auch die bakterielle Zersetzung von Cholin ist durch das Ergebnis zahlreicher Untersuchungen bewiesen worden: E. Schmidt[14]) stellte bei der Fäulnis von Cholin (Mischkulturen von Heuinfus) die Bildung von Neurin fest. Ackermann und Schütze[15]) beobachteten bei Züchtung von Bac. prodigiosus auf cholinhaltigen Kartoffelscheiben die Bildung von Trimethylamin und Methylamin. — Eine bakterielle Spaltung des Nahrungscholins dürfte — wenigstens zum Teil — auch im Darmtraktus erfolgen.

Pharmakologische Untersuchungen über Cholin. Allgemein bekannt ist die Toxicität des Cholins in größeren Dosen. Nach Böhm[16]) gehen Frösche nach subkutaner Injektion von 0,1 g Cholin in kurzer Zeit unter Lähmungserscheinungen zugrunde. Eine Katze wird durch 0,5 g Cholin innerhalb von 5 Minuten getötet. Bei anderen Tieren werden ebenfalls Lähmungserscheinungen und Tod beobachtet. — Die Wirkung des Cholins ähnelt der des Curare: Vollständige Paralyse durch Lähmung der Nervenendigungen nach vorangegangener Erregung, Tod durch Respirationslähmung. Wahrscheinlich ist die Toxicität des Cholins durch die Anwesenheit der quaternären Ammoniumbasengruppe bedingt. — Eigentümlich ist, daß die Vergiftung mit Cholin — in Übereinstimmung mit der oben erwähnten Tatsache, daß Cholin rasch im Blut verschwindet — in sehr kurzer Zeit entweder zum Tod oder zur völligen Erholung führen. Zu dem Vergiftungsbild des Cholins soll auch die Nichtgerinnbarkeit des Blutes gehören[17]).

In *kleineren Dosen* ist dem Cholin hauptsächlich eine Wirkung auf die periphere *autonome Innervation* eigentümlich. Sie läßt sich vielleicht auf die Anwesenheit der Aethanolgruppe zurückführen[18]). Von manchen Forschern wird auch eine zentrale Wirkung angenommen[19]). — Entsprechend der Wirkung auf die glatte Muskulatur zeigt sich nach subkutaner oder intravenöser Injektion von kleinen Cholinmengen (0,001—0,003 g pro kg Tier) eine Blutdrucksenkung. Dabei wird eine Blutstauung im Herzen und eine Dilatation der Gefäße beobachet. Bisweilen folgt durch sekundäre Wirkung auf die vasokonstriktorischen Elemente eine leichte Erhöhung des Blutdruckes. Höchst

12) Hößlin, Beitrag z. chem. Phys. und Path. *8*, 27, 1906.

13) Franchini, Archiv di Farmacol esperim. *7*, 371—389, 1908.

14) E. Schmidt, Archiv der Pharm. *229*, 481, 1891; Liebigs Anna.l *337*, 37, 1904.

15) Ackermann und Schütze, Ztrbl. f. Physiol. *24*, 210—211, 1909.

16) Böhm, Archiv f. experim. Path. und Pharm. *19*, 89, 1885.

17) O. v. Fürth, Lehrb. d. physiol. und pathol. Chemie *1*, 114, 1928.

18) Guggenheim, Die biogenen Amine, S. 80, 1920.

19) Schwarz, Ztrbl. f. Physiol. *23*, 337—340, 1909.

interessant sind die Feststellungen von O. v. Fürth, Schwarz und Lohmann, daß die nach Injektion von frischen Organauszügen, z. B. von solchen aus Schilddrüse, vielfach beobachtete Blutdrucksenkung durch das Vorhandensein von Cholin bedingt sei[20]). Nach Lohmann ist übrigens das Cholin ein Antagonist des Adrenalins[21]): Es hat nicht nur auf den Blutdruck, sondern auch auf die Pupillenreaktion (Cervello beobachtete eine Miosis der Froschiris[22]), auf die Drüsen und auf den Darm eine dem Adrenalin entgegengesetzter Wirkung. — Auf den isolierten Darm übt das Cholin in Konzentration von 1 : 1000 einen stark erregenden Einfluß aus, der nach Guggenheim und Löffler[23]) sogar noch in Konzentration von 1 : 10 000 beobachtet werden kann. Als Angriffspunkt wird nach Müller, Magnus u. a. der Auerbach'sche Plexus angenommen[24]). O. v. Fürth bezeichnet das Cholin als „eine der Bedingungen für die Automatie und Rhythmik der Darmbewegungen"[25]). Am überlebenden isolierten Darm wurde beobachtet, daß er von der Serosaseite her an die umgebende Flüssigkeit eine Substanz abgibt, die peristaltikerregend wirkt; sie soll identisch mit Cholin sein[25]). — Weitere Beobachtungen über die Wirkung von Cholin stammen von Desgrez[26]), der nach Injektion von 0,002—0,015 g Cholinchlorhydrat pro kg Versuchstier innerhalb von 1 Minute eine verstärkte Sekretion von Leber, Pankreas, Nieren und Speicheldrüsen feststellte.

Besonders häufig wurde in letzter Zeit die Wirkung des Cholins auf den *Uterus* untersucht. Engeland und Kutscher, Berlin und Sievers[27]) kamen dabei übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß Cholin in Mengen, die auf den nichtschwangeren Uterus ohne Wirkung sind, am schwangeren Uterus starke Tonussteigerungen und wehenartige Kontraktionen auslösen.

Ganz eigentümlich ist, daß manche *Derivate des Cholins* gewisse pharmakologische Eigenschaften in viel stärkerem Maße besitzen, so vor allem das Acetylcholin[28]), das schon in Dosen von 0,00001 mg pro kg Tier blutdrucksenkend wirkt. O. v. Fürth führt die stark erregende Wirkung von ameisensaurem Natron auf den Darm auf eine Synthese von Acetylcholin zurück.

20) O. v. Fürth, und C. Schwarz, Verh. d. 25. Kongr. f. innere Med. 1908; S. 404; Pflüg. Archiv *124*, 361, 1908.

21) Lohmann, Pflügers Archiv *122*, 203—209, 1908.

22) Cervello, Arch. Ital. de Biol. *7*, 173, 1886.

23) Guggenheim und Löffler, Biochem. Ztschr. *74*, 209, 1916.

24) Müller, Pflügers Archiv *134*, 289—310, 1910.

25) O. v. Fürth, Lehrb. d. phys. und path. Chemie *I*, 116, 1928.

26) Desgrez, C. r. de l'acad. *135*, 52—54, 1914.

27) Engeland und Kutscher, Ztschr. f. Biol. *57*, 528, 1912; Berlin, Ztschr. f. Biol. *68*, 215, 1924; Sievers, Ztschr. f. Biol. *88*, 147, 1928.

28) Reid Hunt, Journ. of. Pharmacol. Vol. 7, 1915.

Cholin in der Therapie. Nachdem die Wirkung des Cholins einigermaßen bekannt war, versuchte man sie in der Therapie zu benutzen. O. v. Fürth berichtet über erfolgreiche Behandlung von postoperativen Darmlähmungen und chronischen Obstipationen mit Cholin[29]). Zuelzer, Marxer und Dohrn stellten aus Milz-, Magen- und Darmextrakten eine Substanz her, die bei intravenöser Applikation stark die Peristaltik erregt und deren Wirkung offenbar durch das Vorhandensein von Cholin bedingt ist[30]): das für die Behandlung von Ileus bewährte Hormonal. In letzter Zeit wurde ein Cholinderivat unter dem Namen Pacyl in den Handel gebracht[31]), das, per os verabreicht, als Wehenmittel dienen soll. Unter anderem hat Sievers es unlängst in Bezug auf seine Wirkung untersucht[32]). Er stellt fest, daß Pacyl am überlebenden Rattendarm sowie am graviden Meerschweinchenuterus (in Mengen von 0,5—1 mg in 100 ccm Tyrodelösung) starke rhythmische Kontraktionen auslöst. In hohen Dosen (6 mal 0,5 mg pro die) soll es mäßig erhöhte Darmtätigkeit, leichte Steigerung der Speichelsekretion und vermehrte Harnabsonderung auslösen.

Wie oben erwähnt, hat Cholin und seine Derivate eine starke Wirkung auf den Uterus, speziell auf den schwangeren. Von großem Interesse war nun die Frage, ob das im Körper vorhandene Cholin während des Geburtsaktes eine auslösende oder fördernde Wirkung auf die Wehen habe. Die erwähnten Arbeiten von Sievers[33]) befassen sich eingehend mit diesem Gegenstand. Da die von Sievers angeschnittenen Themen von allgemeiner Bedeutung — auch für den Kliniker — sind, und da die von Sievers aufgestellten Hypothesen schon mehrfach von Klinikern als offenbar bewiesene Tatsachen behandelt wurden, schien es angezeigt, eine Prüfung derselben durch Beibringung weiteren Materials vorzunehmen.

Drei Punkte in den Arbeiten von Sievers wurden auf experimentellem Wege im Greifswalder Physiologischen Institut behandelt. Erstens: die Cholinmenge in der reifen Plaszenta; zweitens: die „Stapelung" des Cholins in der Plazenta; drittens: Die „Expression" des Cholins aus der Plazenta während der Wehen. Die Ansichten von Sievers mögen durch das Citieren folgender Sätze beleuchtet werden. Von dem ihm nachgewiesenen Cholin sagt er,

> „daß diese Mengen genügen müßten, um erregend auf den Uterus einzuwirken. Danach würde die Hauptaufgabe der reifen Plazenta dahin gehen, an den Uterus Cholin abzugeben und bei ihm den Eintritt der Wehen auszulösen. Die reife Plazenta würde also

---

29) O. v. Fürth, Lehrb. d. physiol. und path. Chemie *1*, 116, 1928.
30) Zuelzer, Marxer und Dohrn, Berl. klin. Wochenschr. *66*, 1908.
31) Firma Joachim Wiernitt & Co., Berlin-Weidmannslust.
32) Sievers, Ztschr. f. Biol. *88*, 148, 151—152, 19028.
33) Sievers, Ztschr. f. Biol. *87*, 319; *88*, 145, 1928.

ein Organ mit innerer Sekretion sein, das die Aufgabe hat, Cholin zu erzeugen, zu stapeln und weiterhin dem Uterus zuzuführen. Die Bedingungen für die Abgabe von Cholin an den Uterus sind so günstig wie möglich; denn die Plazenta muß bereits durch die erste Wehe wie ein Schwamm ausgepreßt werden, so daß Cholin in größeren Mengen in den Uterus getrieben wird" (S. 325). — „Bei guter Übereinstimmung der Mittelwerte der Plazenten ergaben meine Untersuchungen, bei denen ich die Plazenten einzeln aufarbeitete, eine beträchtliche Schwankungsbreite für die einzelnen Plazenten" (30—60 mg). „Sie läßt sich ungezwungen so erklären, daß bei den Wehen verschiedene Mengen von Cholin aus der Plazenta an den Uterus abgegeben werden. Wir werden also in der ausgestoßenen und durch zahlreiche Wehen ausgepreßten Plazenta nur den Rest des Cholins, den ich als *Residualcholin* bezeichnen will, von dem ursprünglich vorhandenen bestimmen. Danach müssen die Mengen des Colins in den einzelnen Plazenten schwanken. Hierauf wäre besonders bei der Untersuchung unreifer Plazenten Rücksicht zu nehmen, die ich infolge Materialmangels nicht untersuchen konnte" (S. 150 und 151). —

Schon Böhm und Rieländer[34]) haben in der menschlichen Plazenta freies Cholin nachgewiesen und zwar etwa 45 mg pro Plazenta. Das bedeutet 90 mg freies Cholin pro kg frisches Plazentargewebe. Sievers bestätigt diesen Befund. Er kommt zu dem Schluß, daß das Cholin der Plazenta irgendwie an der Wehentätigkeit ursächlich beteiligt sei. Bestärkt wurde er in dieser seiner Ansicht durch folgende Beobachtungen[35]): Am isolierten graviden Meerschweinchenuterus wurde durch Plazentarextrakte eine starke Tonussteigerung erzielt. Bei einer weißen Maus erfolgte nach Injektion von Plazentarextrakt ein Spontanabort, ebenso bei einem trächtigen Kaninchen. Intramuskuläre Injektionen von Plazentarextrakten bewirkten bei kreißenden Frauen bedeutend verstärkte Wehen.

Bei den von Wrede, Strack und mir vorgenommenen Analysen reifer normaler und spontan geborener Plazenten wurde ein etwas höherer Cholingehalt festgestellt. Es möge dahingestellt sein, ob an dieser Differenz unsere etwas andere Technik oder äußere Umstände, wie Nahrung, Klima etc. schuld sind. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß Cholinanalysen mit großer Vorsicht auszuführen sind, da die Gefahr besteht, daß aus den Phosphatiden während der Aufarbeitung Cholin sich bildet. Die genaue Vorschrift für unsere Analysenmethode, die sich im großen und ganzen an die früher von Kinoshita geübte hält, ist im experimentellen Teil angeführt. Vor allem wurde

34) Böhm, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak. *19*, 89, 1885. Rieländer, Ztschr. f. Gyn. *31*, Nr. 36. 1907.

35) l. c. S. 7.

großer Wert darauf gelegt, daß das Material immer in *genau gleicher* Weise vorbereitet und aufgearbeitet wurde. Wenn wirklich bei der von uns angewandten Methode etwas Cholin aus Lecithin entstanden sein sollte, so würde dies deshalb nicht viel besagen, da ja bei jeder Bestimmung immer der gleiche Fehler begangen wurde, und es sich ja nur um einen *Vergleich* der Werte von normalen mit denen von anormalen Organen handelt. Übrigens wurde die Zuverlässigkeit der Analysenmethode an verschiedenen Objekten geprüft. Z. B. gelang es nicht, im menschlichen Blut freies Cholin nachzuweisen, in dem ja bekanntlich reichlich Lecithin vorhanden ist, aus dem sich Cholin hätte bilden können. Andererseits konnte dem Blut künstlich zugesetztes Cholin mit unserer Methode zu über 80% wieder isoliert werden! — Wir fanden in normalen Plazenten durchschnittlich 82 mg Cholin bei einem durchschnittlichen Frischgewicht derselben von 443 g, d. h. 185 mg Cholin in 1 kg frischer Plazenta, während Sievers, wie erwähnt, 90 mg in 1 kg fand.

Betreffs der „Stapelung" ist Sievers der Ansicht, daß die in der Plazenta gefundenen Cholinmengen genügten, um eine solche zu beweisen. Nun kann doch von einer Stapelung nur dann die Rede sein, wenn die relative Menge des Cholins in der menschlichen Plazenta höher ist als in anderen Organen des Menschen. Untersuchungen über den Cholingehalt frischer menschlicher Organe liegen aber nicht vor. Es ist auch sehr schwierig, solche Organe genügend schnell der Verarbeitung zuzuführen. — Um seine Stapelungstheorie zu stützen, vergleicht Sievers den Cholingehalt der menschlichen Plazenta mit dem einer Rindernebenniere[36]) und eines Schweineovars[37])[38]), in dem 3 mg bezw. 0,07 mg nachgewiesen worden sind. Sievers schließt nun, daß in der Plazenta „643 mal soviel Cholin wie in einem Schweineovar und 15 mal soviel wie in einer Nebenniere des Rindes vorhanden wäre". Dieser Schluß scheint nicht sehr beweisend zu sein, denn es müßte doch wenigstens das obsolute Gewicht der betreffenden Organe berücksichtigt werden, so daß der *prozentuale Gehalt* in den verschiedenen Organen verglichen werden kann. Wünschenswert schien es, außer Ovarium und Nebenniere auch noch andere Organe zum Vergleich heranzuziehen. Es liegen die Analysen von Rinderorganen vor; aber Sievers lehnt diese offenbar durchaus exakten — von Kinoshita im Wiener physiologischen Institut unter Leitung von O. v. Fürth angestellten — Untersuchungen ab u. a. mit der (übrigens irrigen!) Begründung, daß das Cholin von Kinoshita nicht als Chloroaurat zur Analyse gebracht sei.

---

36) Lohmann, Ztrbl. f. Physiol. *21*, 139, 1902.

37) Flößner, Ztschr. f. Biol. *86*, 1, 1927.

38) Sievers zitiert auch noch das Analysenergebnis eines Gehirns, (Shimizu, Biochem. Ztschr. *116*, 253, 1921); diese von Sievers angegebene Literaturstelle konnte nicht gefunden werden.

Nach Kinoshita enthalten:

1 kg	Rindermilz	ca.	150 mg	Cholin
1 „	„ pankreas	„	200 „	„
1 „	„ lunge	„	130 „	„
1 „	„ muskel	„	200 „	„
1 „	„ niere	„	270 „	„
1 „	„ dünndarm	„	300 „	„

Somit hätten also die Organe des Rindes einen höheren Cholingehalt als die menschliche Planzenta, die pro kg nach Sievers 90 mg, nach unseren Feststellungen 185 mg Cholin enthält. — Es ist nicht unbedenklich, die für Tierorgane gefundenen Werte mit den Werten für die Plazenta des Menschen zu vergleichen. Ein Vergleich ist nur erlaubt zwischen Organen der gleichen Tierart! — Die Cholinanalysen der Rinderorgane von Kinoshita sind von uns auf ihre Zuverlässigkeit nachgeprüft worden. Zum Vergleich fehlte die Kenntnis vom Cholingehalt in Rinderplazenten. Diese habe ich auf ihren Cholingehalt untersucht und dabei gefunden, daß sich in 1 kg frischem Plazentargewebe der Kuh durchschnittlich nur 114 mg Cholin finden. Danach ist von einer *Stapelung* des Cholins in der Plazenta des Rindes jedenfalls keine Rede. — Es ist somit gezeigt, daß der Cholingehalt in den Plazenten von Mensch und Rind zwar nicht gleich, aber immerhin von derselben Größenordnung ist. Es scheint aber nicht erlaubt, die Cholinmengen in analogen anderen Organen bei Mensch und Rind als gleich anzunehmen, auch nicht erlaubt, aus Vergleichen der Cholinmengen der menschlichen Plazenta mit denen in tierischen Organen Rückschlüsse auf eine „Stapelung" in der menschlichen Plazenta zu machen.

Es gelang weiter, einiges Material zu der „Auspressungstheorie" zu sammeln, das wohl ziemlich einwandfrei ist. Die Ansicht von Sievers, daß „die Plazenta bereits durch die erste Wehe wie ein Schwamm ausgepreßt" werden müsse, schien schon hinsichtlich des physikalischen Mechanismus unvorstellbar zu sein: Es wurde im physiologischen Institut in Greifswald eine Anzahl reifer Plazenten untersucht, die durch Kaiserschnitt gewonnen waren und die von keinen, höchstens von einigen ganz schwachen Wehen betroffen worden waren. *Der Cholingehalt dieser Plazenten war ganz der gleiche wie der normaler, spontan geborener Plazenten.* Es fanden sich durchschnittlich 101 mg Cholin pro Plazenta von 560 g Frischgewicht, d. h. 180 mg Cholin in 1 kg frischem Organ. (Bei normalen Plazenten 185 mg). Von einer *Auspressung des Cholins kann danach gar keine Rede sein;* denn daß während der Wehen aus irgend welchen Stoffen neues Cholin in der Plazenta entsteht, ist eine durchaus unwahrscheinliche Annahme.

Wir haben dann noch Blut von hochschwangeren und von kreißenden Frauen auf seinen Cholingehalt untersucht. Es enthielt

offenbar nur so geringe Mengen, daß der Nachweis mit der von uns geübten Methode nicht gelang. Daß normales Blut kein Cholin oder höchstens nur sehr geringe Mengen enthält, ist bekannt[39]). — Auch in einem während der Wehen exstirpierten Uterus (Porro-Operation) ließ sich kein Cholin nachweisen. Dies mag vielleicht mit der oben angeführten Ansicht mancher Forscher in Einklang stehen, nach der in den Kreislauf gebrachtes Cholin sehr schnell verschwindet. Denn wenn Cholin irgendwie mit dem Blutstrom in den Uterus gelangt, um dort die Wehentätigkeit zu beeinflussen, so wäre es denkbar, daß es in dem stark durchbluteten Organ bald wieder zum Verschwinden gebracht wird. *Sicher scheint jedenfalls, daß solches Cholin nicht durch Expression aus der Plazenta in den Uterus gelangt.*

Experimenteller Teil.

Sofort nach der Gewinnung werden die Plazenten von Eihäuten, Nabelschnur und Blutresten befreit, dann gewogen und bis zur Verarbeitung — um Zersetzungen zu verhüten— in die gleiche Gewichtsmenge 90prozentigen Alkohol gelegt.

Die alkoholhaltige Flüssigkeit dampft man im Vakuum ein. Die Plazenta selbst wird mit der Fleischmaschine zerkleinert. Man kocht den Gewebsbrei zusammen mit dem Destillationsrückstand in der doppelten Menge Wasser unter Umrühren auf, gibt etwas verdünnte Essigsäure dazu, so daß die Reaktion gerade lakmussauer ist, läßt noch weitere drei Minuten kochen und kühlt dann ab. Am nächsten Tag filtriert man durch eine große Nutsche, wobei der Rückstand zwei Mal mit je 100 ccm Wasser ausgewaschen wird. Die Filtrate werden durch eine auf das Saugfilter gebrachte dünne Kieselgurschicht geklärt. Nachdem sie auf diese Weise völlig klar geworden sind, dampft man sie im Vakuum auf ca. 50 ccm ein. Um das Schäumen zu verhindern, setzt man einige ccm Paraffinöl zu. Den Rückstand schüttelt man im Destillationskolben mit 300 ccm kochendem 95prozentigem Alkohol tüchtig durch und filtriert. Der Filterrückstand wird im Kolben noch zwei Mal mit je 100 ccm 95prozentigem Alkohol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate stellt man über Nacht in den Eisschrank. Am nächsten Morgen filtriert man sie wieder unter gründlichem Auswaschen des Rückstandes mit Alkohol, dampft das Filtrat im Vakuum zum Syrup ein und verrührt es mit 300 ccm kochendem 95prozentigem Alkohol. Nachdem die Lösung etwa 10 Stunden in der Kälte gestanden hat, wird wieder filtriert und mit Alkohol nachgewaschen. Dann dampft man das Filtrat auf 50 ccm ein und gibt das gleiche Volum einer heißen gesättigten alkoholischen Quecksilberchloridlösung hinzu. Die Sublimatfällung wird nach 24 Stunden abgesaugt, mit alkoholi-

39) O. v. Fürth, Lehrbuch der physiol. und pathol. Chemie, I, 113, 1928.

scher Quecksilberchloridlösung nachgewaschen und drei Mal mit je 50 ccm Wasser ausgekocht. Dabei löst sich das Quecksilberdoppelsalz des Cholins. In die kalt filtrierte Lösung leitet man Schwefelwasserstoff ein. Das hierbei entstehende Quecksilbersulfid wird durch Filtrieren abgeschieden, das Filtrat wird im Vakuum auf 5 ccm eingedampft. Diese Lösung saugt man mit wenig Wasser durch ein mit Kieselgur bedecktes kleines Filterchen. Auf Zusatz von 1 ccm 50prozentiger Goldchloridlösung fällt Cholinchloroaurat in schönen, oft sternförmig gruppierten kleinen Kristallen aus. Diese werden abgesaugt, mit eiskalter verdünnter Salzsäure gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Die Mutterlauge läßt man über Stangenkali und konzentrierter Schwefelsäure im Vakuumexsiccator stehen, bis sie fast ganz eingetrocknet ist. Dann setzt man 2 ccm Wasser zu. Bei vorsichtigem Erwärmen löst sich der Niederschlag. Es wird quantitativ filtriert. Beim Abkühlen kristallisert weiteres Cholinchloroaurat aus, das im Vakuumexsiccator getrocknet und dann mit der zuerst erhaltenen Menge zusammen gewogen wird.

Die Reinheit des Chloroaurats wird zweckmäßig durch Vornahme von Goldanalysen und Bestimmung des Schmelzpunktes kontrolliert.

I. Untersuchung normaler Plazenten.

1. Fall G. Normale Spontangeburt. Kräftige Wehen. Frischgewicht der Plazenta 550 g. Erhalten 0,250 g Chloroaurat vom Fp. 268°. Dies entspricht 68 mg freiem Cholin.
   15,747 mg Chloroaurat gaben 6,963 mg Au
   Berechnet für $C_5H_{14}NOAuCl_4$ (443,1) : 44,50 % Au
   Gef. : 44,22

2. Fall H. Normale Spontangeburt. Sehr kräftige Wehen. Frischgewicht der Plazenta 420 g. Erhalten 0,374 g Chloroaurat vom Fp. 261°. Dies entspricht 102 mg freiem Cholin.
   6,292 mg Chloroaurat gaben 2,794 mg Au
   Gef. : 44,41 % Au

3. Fall S. Normale Spontangeburt mit normalen Wehen. Frischgewicht der Plazenta 445 g. Erhalten 0,270 g Chloroaurat vom Fp. 264°. Dies entspricht 74 mg freiem Cholin.
   6,749 mg Chloroaurat gaben 2,992 mg Au
   Gef. : 44,33 % Au

4. Fall K. Normale Spontangeburt mit normalen Wehen. Frischgewicht der Plazenta 560 g. Erhalten 0,325 g Chloroaurat vom Fp. 257°. Dies entspricht 89 mg freiem Cholin.
   6,702 mg Chloroaurat gaben 2,990 mg Au
   Gef. : 44,60 % Au

5. Fall G. Normale Spontangeburt mit normalen Wehen. Frischge-

wicht der Plazenta 440 g. Erhalten 0,315 g Chloroaurat vom Fp. 258°. Dies entspricht 86 mg freiem Cholin.
8,592 mg Chloroaurat gaben 3,798 mg Au
Gef. : 44,21 % Au

6. Fall S. Normale Spontangeburt mit kräftigen Wehen. Frischgewicht der Plazenta 425 g. Erhalten 0,288 g Chloroaurat vom Fp. 254°. Dies entspricht 79 mg freiem Cholin.
12,494 mg Chloroaurat gaben 5,527 mg Au
Gef. : 44,25 % Au

7. Fall V. Normale Spontangeburt. Kräftige Wehen. Frischgewicht der Plazenta 320 g. Erhalten 0,282 g Chloroaurat vom Fp. 272°. Dies entspricht 77 mg freiem Cholin.
15,180 mg Chloroaurat gaben 6,640 mg Au
Gef. : 43,74 % Au

Aus diesen Analysen ergibt sich für den Durchschnitt einer Plazenta von 443 g Gewicht ein Gehalt von 82 mg freiem Cholin, d. h. pro kg frisches Organ 185 mg Cholin.

II. Untersuchung anormaler Plazenten.

1. Fall Dass. Grav. mens. X. Placenta praevia. Vor Eintritt der Wehen wegen Blutung Kaiserschnitt. Frischgewicht der Plazenta 530 g. Die Plazenta wurde in zwei gleichen Portionen aufgearbeitet 1. Portion gab 180 mg Chloroaurat vom Fp. 268°; 2. Portion 178 mg Chloroaurat vom Fp. 268°; zusammen also 358 mg Chloroaurat. Dies entspricht 98 mg freiem Cholin.
I. 5,038 mg Chloroaurat gaben 2,237 mg Au
Gef. : 44,34 % Au
II. 6,061 mg Chloroaurat gaben 2,697 mg Au
Gef. : 44,50 % Au

2. Fall Grabl. Gravid. mens. X. Ganz wenige Wehen. Wegen Blutung Kaiserschnitt. Frischgewicht der Plazenta 630 g. Erhalten 0,375 g Chloroaurat vom Fp. 273°. Dies entspricht 102 mg freiem Cholin.
5,302 mg Chloroaurat gaben 2,360 mg Au
Gef. : 44,51 % Au

3. Fall Rab. Gravid. mens. IX. Schwangerschaftstoxikose. Keine Wehen. Kaiserschnitt. Frischgewicht der Plazenta 520 g. Erhalten 0,370 g Chloroaurat vom Fp. 265°. Dies entspricht 101 mg freiem Cholin.
6,490 mg Chloroaurat gaben 2,870 mg Au
Gef. : 44,22 % Au

Unter Zugrundelegung dieser Untersuchungen ergibt sich durchschnittlich pro Plazenta von 560 g Gewicht ein Gehalt von 101 mg Cholin, d. h. pro kg frisches Organ 180 mg freies Cholin.

III. Untersuchung von Rinderplazenten.

Sofort nach der Ausstoßung (es wurden 3 Plazenten untersucht) wurden die zahlreichen kleinen Plazenten aus der Nachgeburt herausgeschält, mit der Fleischmaschine zerkleinert und je 1 kg Gewebsbrei mit 1 Liter 95prozentigem Alkohol durchgerührt. Nach einigen Tagen wurde koliert und stark abgepreßt, die alkoholhaltige Flüssigkeit im Vakuum vom Alkohol befreit und der Destillationsrückstand zusammen mit dem Gewebsbrei und dem Koliertuch in 1 Liter Wasser ausgekocht. Die weitere Verarbeitung erfolgte wie oben angegeben.

1. 500 g frisches Plazentargewebe ergaben 0,283 g Cloroaurat vom Fp. 268°. Dies entspricht 77 mg freiem Cholin.
   9,495 mg Chloroaurat gaben 4,170 mg Au
   Gef. : 43,92 % Au
2. 500 g frisches Plazentargewebe ergaben 0,157 g Chloroaurat vom Fp. 259°. Dies entspricht 43 mg freiem Cholin.
   5,937 mg Chloroaurat gaben 2,631 mg Au
   Gef. : 44,32 % Au
3. 500 g frisches Plazentargewebe ergaben 0,179 g Chloroaurat vom Fp. 252°. Dies entspricht 50 mg freiem Cholin.
   4,241 mg Chloroaurat gaben 1,878 mg Au
   Gef. : 44,28 % Au

Auf Grund dieser Analysen ergibt sich durchschnittlich für 1 kg frisches Plazentargewebe der Kuh 114 mg freies Cholin.

IV. Kontrolluntersuchungen.

Zur Kontrolle der von Kinoshita angegebenen Cholinmengen in Rinderorganen wurde eine Rinderniere aufgearbeitet.

495 g Rinderniere ergaben 0,986 g Chloroaurat vom Fp. 258°. Dies entspricht 269 mg freiem Cholin.
5,976 mg Chloroaurat gaben 2,643 mg Au
Gef. : 44,24 % Au

Demnach findet sich in 1 kg Nierengewebe beim Rind 540 mg freies Cholin. Kinoshita fand 270 mg. Es besteht also auch hier dasselbe Verhältnis wie bei den von uns und anderen Forschern in menschlichen Plazenten gefundenen Cholinmengen (2 : 1).

Zum Beweis für die Zuverlässigkeit unserer Methode wurden Blutuntersuchungen angestellt. Es wurde Blut von nichtschwangeren, hochschwangeren und kreißenden Frauen, jedesmal in Mengen von 500 g, untersucht. Es ergab sich aber kein wägbarer Niederschlag von Cholinchloroaurat.

Nach Zusatz von 0,105 g Cholinchlorid, entsprechend 0,091 g freiem Cholin, zu 500 g Blut erhielt man 0,275 g Chloroaurat vom Fp. 258°. Dies entspricht 75,1 mg freiem Cholin, d. h. 82,5 % der zugesetzten Menge.
4,767 mg Chloroaurat gaben 2,117 mg Au
Gef. : 44,41 % Au

Bei einer Wiederholung wurde der Versuch insofern etwas abgeändert, daß das Blut mit dem Cholin vor der Aufarbeitung 5 Stunden bei 40° aufbewahrt wurde. Man erhielt 80 % des freien Cholins zurück.

Eine Bildung von Cholin aus den immer im Zellmaterial vorhandenen Phosphatiden während der Aufarbeitung dürfte demnach bei der von uns angewandten Methode auszuschließen sein.

Die vorstehenden Untersuchungen wurden im Physiologischen Institut der Universität Greifswald auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. Wrede vorgenommen. Mir war die Aufgabe gestellt, eine Anzahl von Organen auf ihren Cholingehalt zu analysieren. Ein anderer Teil der Analysen wurde von den Herren Prof. Wrede und Dr. Strack ausgeführt. Die Ergebnisse wurden vor kurzem veröffentlicht[40]). Herr Professor Wrede stellte mir das gesamte Resultat zu der vorliegenden Arbeit zur Verfügung, wofür ich ihm auch hier nochmals meinen Dank aussprechen möchte.

40) Wrede, Strack und Bornhofen, Zeitschr. f. physiol. Chem. *183*, 123, 1929; Arch. f. Gynäkologie 1930.

Lebenslauf.

Ich wurde am 9. Januar 1901 zu Düren i. Rhld. als Tochter des Kaufmanns Ludwig Bornhofen geboren. Nach Besuch des Lyzeums in Düren und der Studienanstalt in Aachen legte ich Ostern 1921 das Abiturientenexamen am städtischen Realgymnasium in Münster i. Westf. ab. Anfang Wintersemester 1924 begann ich mein Studium in Köln. Die weiteren Semester verbrachte ich in Bonn, Greifswald, Heidelberg, Berlin, München und Düsseldorf. Am 5. März 1927 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Im November 1919 begann ich mit dem medizinischen Staatsexamen, das ich am 17. März 1930 beendete.